Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. B u r g e r

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Spasmolytika

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Christian Boder

aus Zwickau

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0014

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. B u r g e r

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Spasmolytika

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Christian Boder

aus Zwickau

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:
21. Juni 1956

Referent: Professor Dr. med. Karl B u r g e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität
Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

	Seite
1. Einleitung	1
2. Vorversuche	2
a) Das Organpräparat	2
b) Die Versuchsapparatur	2
c) Die Ausführung der Versuche	3
d) Feststellung der Wirkung von Krampf- und Wehenmitteln	4
e) Feststellung der Reaktionsunterschiede der Uterushörner	5
3. Eigentliche Untersuchungen (Prüfung der spasmolytischen Wirkung verschiedener Präparate)	6
a) Typ Opiumalkaloide	6
b) Anticholinergika	7
c) Antihistaminika	7
d) Kombinationspräparate	8
e) Muskelrelaxantien	9
f) Andere Präparate	9
4. Besprechung	10
5. Zusammenfassung	18
6. Literaturverzeichnis	21

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Spasmolytika

1. Einleitung

In letzter Zeit wurden beim spastischen Geschehen während der Geburt neuere Spasmolytika angewandt. Besteht auch über die Wirksamkeit dieser Medikamente kein Zweifel, so macht doch der teilweise unterschiedliche Angriffspunkt der Mittel eine kritische Untersuchung notwendig, um möglichst genaue Anhaltspunkte für eine gezielte Therapie zu gewinnen.

In gewisser Hinsicht versteht es die Pharmakologie, aus der chemischen Konstitutionsformel und besonders aus der Anordnung und Art endständiger Gruppen auf die Wirkung eines Medikamentes zu schließen. Aber Ausnahmen und völlig unerwartete Wirkungen machen das Experiment doch unerläßlich.

Natürlich prüfen viele pharmazeutische Firmen ihre Präparate experimentell. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch nur bedingt zum Vergleich zu verwenden, da sie oft in unterschiedlicher Versuchsanordnung gewonnen wurden.

Die idealste Prüfung stellte natürlich das Experiment am Menschen dar. Diese Methode verbietet sich aber für analytische Arzneimittelprüfungen aus folgenden Gründen: Belästigung der Patienten durch Mittel mit unvollkommen bekannter Wirkung; Beeinflussung der Versuchsergebnisse a) durch die schwierig zu beurteilende Krankheitslage, b) durch psychische Momente; durch Mangel an entsprechenden Probanden.

Diese Schwierigkeiten können weitgehend umgangen werden durch Heranziehung von Tieren zum Experiment. Der hier im wesentlichen wegfallende psychische Einfluß erlaubt einen genaueren Einblick in die tatsächliche Organwirksamkeit eines Medikamentes.

Und dieser Vorteil schien für die unten geschilderten Versuche unerläßlich, deren Sinn ja nicht darin liegt, auf menschliche Verhältnisse anwendbare Teilergebnisse zu zeigen, sondern darin, exakte experimentelle Vergleiche älterer, in ihrer Wirkung am Menschen bekannter Mittel mit neueren, in praxi noch weniger verwendeten zu ermög-

lichen. Auf Grund dieser Beschränkung, nur Vergleiche zu ziehen, schien es auch erlaubt, am exstirpierten überlebenden Organpräparat zu arbeiten.

Es wurden zwei Gruppen von Versuchen aufgestellt: 1) Beeinflussung von spastischen Zuständen und 2) Beeinflussung der Wehentätigkeit.

In beiden Versuchsgruppen wurden die Spasmolytika anderen Mitteln mit krampflösenden Eigenschaften gegenübergestellt, und zwar Opiumalkaloiden, Anticholinergika, curareartig wirkenden Präparaten, dem Novocain und dem Äther.

Die Erwähnung einer antihistaminartigen Komponente der Spasmolytika veranlaßte auch die Prüfung reiner Anthistaminika auf ihre krampflösende Wirkung.

2. Vorversuche

a) Das Organpräparat

Für die Versuche wurden Uterushörner von weißen Ratten eines Gewichtes von 160.0 - 180.0 g verwendet. Es fanden die Uteri virgineller, gerade vor der ersten Brunst stehender Tiere Anwendung.

Nach Tötung durch Nackenschlag wurde ein Uterushorn vorsichtig aus dem umgebenden Fettgewebe freipräpariert und in Cervix- und Ovarnähe so abgeschnitten, daß ein Präparat von ca. 2 cm Länge entstand. So erhaltene Präparate waren kräftig genug, um eine Versuchsdauer bis zu 12 Stunden zu überleben, wenn die unten angeführten Erholungsmaßnahmen eingehalten wurden. Eine derart lange Versuchszeit wurde dadurch notwendig, daß alle zur Verwendung kommenden Spasmolytika an einem Uterus getestet wurden, eine Maßnahme, die zu exakten Vergleichen führen sollte. Dabei wurde die Reihenfolge der Medikamente ständig gewechselt, so daß ein jedes sowohl mit ganz frischem, als auch mit schon ermüdetem Uterus in Berührung kam. Es zeigte sich, daß durch Ermüdung die spasmolytisch wirksame Dosis nicht beeinflußt wurde.

b) Die Versuchsapparatur

Unter Verwendung der Versuchsanordnung von M a g n u s - K e h r e r (3,1) wurde eine Apparatur zusammengestellt, die rasches Aufeinanderfolgen der Versuche bei größtmöglicher Schonung des Organes erlaubte.

In einem 50 ccm fassenden Glaszylinder wurde das Uterspräparat mit einem Pol an einer stumpfen Klemme befestigt, während der andere

Pol mit einem Schreibhebel verbunden wurde, dessen Ausschläge ein Ruß-Kymographion registrierte. Der mit Tyrode-Lösung gefüllte Glaszylinder wurde durch ein Wasserbad in konstanter Temperatur von 37° C gehalten, und dauernd mit atmosphärischer Luft durchperlt. Schneller Wechsel der Zylinderflüssigkeit wurde durch Absaugvorrichtung und Zufluß frischer, vorgewärmter Tyrodelösung aus einer erhöht stehenden Vorratsflasche erreicht.

c) Die Ausführung der Versuche

In der Geburtshilfe versucht man beim Spasmus den Tonus der Cervix so weit herabzusetzen, daß eine spontane Dilatation des Muttermundes möglich wird. Erhaltung des Corpus-Tonus und der Wehentätigkeit ist dazu Voraussetzung. Es muß durchaus nicht der gesamte Cervix-Tonus beseitigt werden, ja, eine individuelle Schwächung scheint im Hinblick auf die postnatalen Aufgaben des unteren Uterinsegmentes viel erstrebenswerter.

Diese Verhältnisse ließen sich im Experiment nicht nachahmen. Deshalb bestand das Prinzip der Versuche darin, das Uruspräparat mit Krampf- oder Wehenmitteln zu Kontraktionen anzuregen und diese Zustandsformen durch Spasmolytika vollständig zu beheben. Daß hierzu viel grössere Medikamentmengen notwendig waren, als eine Schwächung beansprucht hätte, konnte nicht stören, da die für den beabsichtigten Vergleich geforderten, einander entsprechenden Versuchsbedingungen gewahrt blieben. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen.

Das sorgfältig hergestellte Uruspräparat wurde im Glaszylinder befestigt, mit dem Schreibhebel verbunden und zwecks Adaptation 20 Minuten in der erwärmten Tyrodelösung belassen. Während dieser Zeit pflegte sich das Präparat etwas zu dehnen, was durch entsprechende Kürzung der Uterus-Schreibhebel-Verbindung ausgeglichen wurde.

Nach der Gewöhnungszeit wurde die bestimmte Menge des Krampf-bzw. Wehenmittels in den Glaszylinder pipettiert und das Ende der sofort einsetzenden Kontraktion abgewartet. Anschließend folgte Zugabe der entsprechenden Menge eines Spasmolytikums und Abwarten der vollständigen Erschlaffung des Muskels. Darauf wurde ein Wechsel der Flüssigkeit im Glaszylinder vorgenommen und eine Ruhepause von 10 Minuten angeschlossen, innerhalb derer weiterer zweimaliger Wechsel der Tyrodelösung erfolgte. Nun begann ein neuer Versuch.

Im Gegensatz zu den Krampf- und Wehenmitteln wurde die wirksame Dosis der Spasmolytika in Teildosen gegeben, um ein Ansprechen des

Muskelpräparates auf geringere Mengen nicht zu übersehen. Dies wurde durch Addition der Wirkung kleiner Spasmolytikumdosen ermöglicht.

d) Feststellung der Wirkung von Krampf- und Wehenmitteln.

Zur Krampf- bzw. Wehenerzeugung wurden Dosen von Medikamenten benutzt, die im Vorversuch eine anhaltende Wirkung über 30 Minuten erzielten. Die gefundenen Mengen wurden im Weiteren bei allen Versuchen beibehalten, da alle Uruspräparate vollkommen gleichsinnig reagierten. Es erwies sich als zweckmäßig, diese durch ansteigende Dosierung ermittelten Mengen auf einmal zu geben, da eine sich addierende Wirkung nicht festgestellt werden konnte.

Zur Erzeugung des "neurogenen" Spasmus wurde eine Lösung von Acetylcholinchlorid "ROCHE", 100 mg Substanz auf 1 ccm Aqua dest., benutzt, von der 0,0005 ccm einen Krampf erzeugten.

0,05 ccm einer 10 % wäßrigen Bariumchloridlösung ergaben "muskulären" Spasmus.

Wehenartige Kontraktionen des Uruspräparates konnten durch 0,007 ccm des Originalinhaltes einer Ampulle "Orasthin, 3 VE", FARBWERKE HÖCHST und 0,001 ccm des Originalinhaltes einer Ampulle "Tokofinal, 3 VE", BRUNNENGRÄBER erhalten werden.

T a b e l l e 1

Wirkung von krampf- und wehenerzeugenden Medikamenten auf das Uterushorn von Ratten

Mittel	Abkürzung	benötigte Menge in ccm	Verdünnung
Acetylcholin*	(ACh)	0,0005 ccm	1 : 1 000 000
$BaCl_2$ 10 %	($BaCl_2$)	0,05 ccm	1 : 10 000
Tokofinal 3 VE	(Tok)	0,001 ccm	1 : 16 667
Orasthin 3 VE	(Ora)	0,007 ccm	1 : 2 383

Die Verdünnung bezieht sich bei den Krampfmitteln auf die Trockensubstanz, bei den Wehenmitteln auf die Voegtlin-Einheiten.

Es fällt die Wirkung des Acetylcholins in außerordentlich hoher Verdünnung auf.

Während bei den Krampfmitteln der physiologische Stoff Acetylcholin der chemischen Verbindung Bariumchlorid wirkungsmäßig überlegen ist, zeigt bei den Wehenmitteln das künstliche Tokofinal gegenüber dem natürlichen Hypophysenhinterlappenextrakt Orasthin eine größere Wirkung.

* Herstellerfirmen sind am Schluß zusammengefaßt

e) Feststellung der Reaktionsunterschiede der Uterushörner

In der Pharmakologie wird gefordert, entsprechende Untersuchungen nur an den Uteri virgineller, gerade vor der ersten Brunst stehender Ratten auszuführen (8). Es schien aber auch interessant, Spasmolyseversuche an mit Krampf- und Wehenmitteln tonisierten Uteri trächtiger Ratten auszuführen. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse solcher Versuche.

T a b e l l e 2

Lösung eines durch 0,05 ccm einer 10 % Bariumchloridlösung erzeugten Krampfes durch Oktinum D an den Uteri trächtiger Ratten.		
Ratte am Anfang der Trächtigkeit	Ratte in der Mitte der Trächtigkeit	Ratte am Ende der Trächtigkeit
0,0015 ccm	0,003 ccm	0,005 ccm

Es zeigt sich, daß die zur Spasmolyse notwendigen Medikamentdosen mit zunehmendem Alter der Schwangerschaft ansteigen. Auch wenn die spasmolytisch wirksamen Medikamentdosen sich bei jedem trächtigen Tier gleichsinnig erhöhen würden, wären die Uteri trächtiger Tiere zu experimentellen Vergleichen ungeeignet, da das Alter der Trächtigkeit meist nicht genau angegeben werden kann. Auch zeigten die Uteri trächtiger Tiere raschere Ermüdbarkeit und kürzeres Überleben.

Experimente an den Uteri virgineller und schon trächtig gewesener Ratten sollten zeigen, ob hier ebenfalls Unterschiede in der spasmolytisch wirksamen Dosis bestünden.

T a b e l l e 3

An Uteri virgineller und schon trächtig gewesener Ratten wurde durch 0,05 ccm einer 10 % Bariumchloridlösung ein Krampf hervorgerufen, der durch verschiedene Spasmolytika gelöst wurde.		
Mittel	Uterushorn einer virginellen Ratte	Uterushorn einer schon trächtig gewesenen Ratte
Eupaverin	0,005 ccm	0,005 ccm
Avacan	0,0085 ccm	0,009 ccm
Efosin	0,0015 ccm	0,002 ccm
Oktinum D	0,0009 ccm	0,0009 ccm

Die Ergebnisse von virginellen Uterushörnern stimmten mit denen der Uterushörner schon trächtig gewesener Ratten fast vollkommen überein.

Im Weiteren wurden aber trotzdem nur die Uterushörner von virginellen Ratten benutzt, um ganz exakte Ergebnisse zu erhalten.

3. Eigentliche Untersuchungen

(Prüfung der spasmolytischen Wirkung verschiedener Präparate)

Die benutzten Medikamente wurden in dem oben erwähnten Wechsel an jeweils einem Uterus gegen Krampf- und Wehenmittel geprüft. Zur besseren Übersicht erfolgte unten eine Zusammenfassung der Mittel mit wahrscheinlich gleichem Angriffspunkt im Organismus in 6 Gruppen. Die Angaben hierfür, wie auch weitere Charakterisierungen der einzelnen Mittel entstammen den Druckschriften der Herstellerfirmen*.

Die in den Tabellen angegebenen Zahlen stellen den Durchschnittswert der spasmolytisch wirksamen Dosen, h. d. die für den völligen Tonusverlust des Muskels benötigten Mengen, aus allen vollständig gelungenen Versuchsreihen dar und bedeuten Kubikzentimeter (ccm) des Original-Ampulleninhaltes. Die an vorzeitig versagenden Uteri gewonnenen Resultate wurden trotz Übereinstimmung nicht verwertet.

Spasmolytika, die bei Gabe von 0,02 ccm noch keine Reaktion hervorriefen, wurden ausgeschlossen und in den Tabellen durch Strich (-) gekennzeichnet.

a) Typ Opiumalkaloide

Die tonussenkende Wirkung des Papaverins auf die glatte Muskulatur ist seit langem bekannt. Dem natürlichen Alkaloid Papaverin, in salzsaurer 2 % Lösung, wurde das papaverinähnliche synthetische "Eupaverin" MERCK entgegengestellt. Morphinum hydrochloricum kam in 1 %iger wäßriger Lösung zur Anwendung.

T a b e l l e 4

Wirkung von Mitteln des Typ Opiumalkaloide auf ein Uterispräparat				
Medikament	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Tok	Ora
Papaverin	0,001 ccm	0,005 ccm	0,005 ccm	0,005 ccm
Eupaverin	0,0009 ccm	0,005 ccm	0,005 ccm	0,005 ccm
Morph.hydrochl.	-	-	-	-

* Die Herstellerfirmen sind am Schluß der Arbeit zusammengefaßt angegeben.

Papaverin und Eupaverin entsprachen in der Wirkung vollkommen. Der Acetylcholin-Krampf wurde am besten gelöst, während zur Beseitigung des $BaCl_2$-Krampfes und zur Hemmung der Orasthin- und Tokofinal-Wehen die 5-fache Dosis benötigt wurde. Morphinum hydrochloricum zeigte keinerlei Wirkung.

b) Anticholinergika

Neben dem natürlichen Alkaloid der Atropa Belladonna, Atropin, als Atropinum sulfuricum 1:1 000 in wäßriger Lösung, wurde der synthetische vagotrope Ganglienblocker "Buscopan" BOEHRINGER getestet.

T a b e l l e 5

Wirkung von Anticholinergika auf ein Uterspräparat				
Medikament	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Ora	Tok
Atropin	0,001 ccm	-	-	-
Buscopan	0,0006 ccm	-	-	-

Atropin und Buscopan konnten nur den Acetylcholin-Krampf lösen. Dabei zeigte Buscopan eine etwas stärkere Wirkung als die Atropin-Verdünnung 1:1000.

c) Antihistaminika

Die Prüfung dieser neueren Stoffe mit z. T. uneinheitlicher Konstitution am exstirpierten Organpräparat konnte aus den vielfältigen Wirkungen natürlich nur die erfassen, die auf der direkten Beeinflussung des Muskelpräparates beruhten, ohne Berücksichtigung des sedativ-hypnotischen Effektes. Auch schloß die Art der Versuche eine spezifische Wirkung als Histamininhibitor aus.

Zur Anwendung gelangten: "Antistin" CIBA, "Luvistin" BOEHRINGER SOHN, "Neo-Bridal" BAYER, von denen vor allem eine Antihistaminwirkung beschrieben wird, sowie "Atosil" BAYER und "Systral" ASTA mit kombinierter Antihistamin-, sedativer- und anticholinergischer Komponente.

T a b e l l e 6

Wirkung von Antihistaminika auf ein Uterspräparat				
Medikament	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Ora	Tok
Antistin	0,002 ccm	0,009 ccm	0,01 ccm	0,008 ccm
Luvistin	0,004 ccm	0,002 ccm	0,003 ccm	0,006 ccm
Neo-Bridal	0,011 ccm	0,006 ccm	0,006 ccm	0,012 ccm
Atosil	0,0009 ccm	0,006 ccm	0,005 ccm	0,01 ccm
Systral	0,008 ccm	-	0,013 ccm	0,01 ccm

Es fällt auf, daß die Antihistaminika z. T. sehr starke lytische Eigenschaften gegen Krämpfe und Wehen entwickeln. Luvistin und Neo-Bridal lösten den $BaCl_2$-Krampf mit geringeren Dosen als den Acetylcholin-Krampf. Dagegen fehlte bei Systral die Wirkung gegen den $BaCl_2$-Krampf. Bei den ersten 4 Medikamenten war die wehenaufhebende Wirkung teilweise stärker als die krampflösende.

d) Kombinationspräparate

In dieser Gruppe sind die neueren Spasmolytika in engerem Sinne zusammengefaßt. Es handelt sich um Präparate, die neuro- und myotrope, z. T. auch Antihistaminwirkung vereinen. Von den natürlichen Präparaten: "Spasmalgin" ROCHE (enthält Papaverin, Pantopon und Atrinal) und "Papavydrin" FRANKFURTER ARZNEIMITTELWERK (enthält Papaverin und Eumydrin) wird vor allem neuro- und myotrope Wirkung hervorgehoben.

An synthetischen Präparaten wurden geprüft: "Avacan" ASTA, "Dolantin" HOECHST, "Efosin" HOECHST, "Oktinum D" KNOLL und "Spasmopaperid" NORDMARK. Bis auf Efosin handelt es sich um einheitliche chemische Substanzen. Alle Medikamente sollen myo- und neurotrope Wirkung besitzen. Von Avacan und Efosin wird außerdem eine Antihistaminwirkung besonders erwähnt, von Dolantin eine analgetische, und von Oktinum D eine anaesthetische Komponente.

Tabelle 7

Wirkung von Kombinationspräparaten auf ein Uterospräparat

Medikament	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Ora	Tok
Spasmalgin	0,00115 ccm	0,01 ccm	0,005 ccm	0,013 ccm
Papavydrin	0,0004 ccm	0,005 ccm	0,005 ccm	0,008 ccm
Avacan	0,0002 ccm	0,0085 ccm	0,008 ccm	0,005 ccm
Dolantin	0,0008 ccm	0,0075 ccm	0,01 ccm	0,008 ccm
Efosin	0,00045 ccm	0,0015 ccm	0,003 ccm	0,008 ccm
Oktinum D	0,0009 ccm	0,0009 ccm	0,003 ccm	0,01 ccm
Spasmo-Paparid	0,001 ccm	-	-	-

Die Wirkung der natürlichen Kombinationspräparate kann nicht als Summation der Effekte der Anticholinergika und der Mittel vom Typ Opiumalkaloid aufgefaßt werden.

Die synthetischen Kombinationspräparate zeigten im allgemeinen eine stärkere lytische Wirkung als die natürlichen. Jedoch ist keine

Möglichkeit zu einem signifikanten Vergleich mit den Mitteln vom Typ Opiumalkaloid, den Anticholinergika und den Antihistaminika gegeben. Besonders fällt auf, daß Oktinum D den Acetylcholin- und den Bariumchlorid-Krampf mit der gleichen Dosis löst.

Spasmo-Paparid wurde entsprechend der Werksangaben bei den Kombinationspräparaten geprüft. Die ausschließlich neurogene Wirkung läßt es aber mehr als Anticholinergikum erscheinen.

e) Muskelrelaxantien

Von den curareartig wirkenden Präparaten wurden geprüft: "Flaxedil" BOEHRINGER SOHN, "My 301" BRUNNENGRÄBER, "Retensin" ASTA und "Succinyl" ASTA.

Der Angriffspunkt des My 301 liegt im Rückenmark im Bereich der Synapsen der motorischen Reflexbögen, während die genannten anderen Medikamente durch Hinderung der Depolarisation der motorischen Endplatten zur myoneuralen Blockade der quergestreiften Muskulatur führen.

Eine Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterusprāparates konnte also gar nicht erwartet werden, und das Substrat für die My 301 - Wirkung war gar nicht vorhanden. Die Versuche wurden nur angestellt, um eine fragliche Organwirkung auszuschließen. In den Experimenten konnte auch, selbst mit sehr großen Dosen, keinerlei Wirkung festgestellt werden.

Die Muskelrelaxantien vom Curaretyp haben keine Wirkung auf das exstirpierte Rattenuterusprāparat.

f) Andere Präparate

Äther und "Novocain" HOECHST werden vielfach zur Anwendung beim spastischen Geschehen unter der Geburt empfohlen. Obwohl eine Organwirkung nicht ausgeschlossen werden kann, scheint die Ausschaltung der Schmerz-Perzeption das wesentlichste Moment bei erfolgreicher Medikation zu sein.

In den Versuchen am Uterusprāparat führte Äther zu einer rasch reversiblen Spasmolyse, jedoch nur nach sehr großen Dosen.

Novocain in 2 %iger Lösung zeigte keinerlei Wirkung. Es wurde aber auch keine auf die Wehen sensibilisierende Wirkung (N o r d m e y e r (5)) und auch keine oxytocische Komponente (S l o c k e r (7)) bemerkt.

Novocain beeinflußt den Tonus des exstirpierten Rattenuterus-präparates nicht, während Äther ihn nach sehr großen Dosen nur kurze Zeit zu senken vermag.

4. Besprechung

Wenn man die Versuchsreihen betrachtet, so fällt auf, wie sehr manche experimentellen Ergebnisse den klinischen Erfahrungen entsprechen. Das verwundert umso mehr, als doch trismusartige und wehenähnliche Erscheinungen an einem Substrat erzeugt wurden, das in seinem anatomischen Aufbau dem menschlichen Uterus kaum entspricht, ganz abgesehen von der Diskontinuität des toten Präparates. Eine Erklärung für diese Analogie kann nicht gegeben werden; vielleicht darf in diesem Zusammenhange an die Hypothese von der finalen Bestimmung der Eiweißmoleküle erinnert werden (Schaltenbrand (6)).

Aus den Tabellen 4 bis 7 ist ohne weiteres zu ersehen, daß die anticholinergische Wirkung der meisten Präparate die beste, bei einigen sogar die einzige ist. Die lytischen Eigenschaften gegenüber dem durch $BaCl_2$ erzeugten "muskulären" Spasmus waren größtenteils geringer. Isolierte Cholin-Krämpfe bzw. neurogene Spasmen dürften im Organismus jedoch nicht die Regel sein, und da dem muskulären Krampf eine gewisse Verwandtschaft mit den Wehen nicht abzusprechen ist, verdienen die Versuche zu seiner Lösung besondere Beachtung. Denn ein gutes Spasmolytikum für die Geburtshilfe soll auch diesen Spasmus sicher beseitigen, ohne die Wehentätigkeit störend zu beeinflussen.

Diese Forderung wurde von den Mitteln des Typs Opiumalkaloid nicht erfüllt. Krampflösende Dosen wirkten hier gleichfalls wehenaufhebend. Die fehlende Wirkung des Morphins steht vollkommen in Einklang mit den Ergebnissen der Praxis. In der Geburtshilfe wird dem Morphin eine mehr beruhigende, die physiologischen Vorgänge koordinierende Funktion zugeschrieben (Burger (9)). Kehrer (2) sah in experimentellen Versuchen nur nach sehr großen Dosen eine vorübergehende Erschlaffung.

Die spezifische Wirkung der Anticholinergika ist bekannt und geht schon aus deren Benennung hervor. Das künstliche Buscopan zeigte sich hier dem natürlichen Atropin überlegen. Wirkungsmäßig gehörte zu dieser Gruppe das Spasmo-Paparid, das aber auf Grund der Angaben des Herstellers unter die Kombinationspräparate eingereiht wurde.

Die Versuche mit Antihistaminika brachten insofern Überraschungen, als die an sich spezifischen Medikamente recht gute neuro- und muskulotrope Wirkung zeigten und auch die Wehentätigkeit wesentlich beeinfluss

ten. Die oben gestellte Forderung für Spasmolytika erfüllte aber keines der Medikamente, denn die Wehen wurden oft schon von Mengen gehemmt, die nicht muskulär-spasmolytisch wirkten. Interessant war, daß auf Luvistin und Neo-Bridal der muskuläre, auf Antistin und Atosil dagegen der neurogene Spasmus besser ansprachen. Mit Systral konnte - abgesehen von der Wehenwirksamkeit - nur der neurogene Spasmus beeinflußt werden. Die Werte der Buscopan-Spasmolyse wurden nicht erreicht, Luvistin wirkte aber auf Wehen und $BaCl_2$-Krampf stärker als die Mittel vom Typ Opiumalkaloid. Eine wesentliche Übereinstimmung der Antihistaminika mit den Anticholinergika und den Mitteln vom Typ Opiumalkaloid konnte wirkungsmäßig aber nicht gesehen werden.

Von den natürlichen Kombinationspräparaten,Spasmalgin und Papavydrin, wird eine myo- und neurotrope Wirkung beschrieben. Summation der Wirkungseffekte konnte aber nicht gesehen werden. Spasmalgin erreichte nicht die lytischen Werte der Anticholinergika. Die Typ Opiumalkaloid Dosen wurden bei der Orasthinwehenhemmung erreicht, bei den Tokofinalwehen überschritten. Papavydrin hatte dagegen eine gute anticholinergische Wirkung und benötigte zur Tokofinalwehenhemmung eine größere Dosis. Ein signifikanter Unterschied zwischen Spasmuslösung und Wehenhemmung wurde aber vermißt.

Die synthetischen Kombinationspräparate waren den natürlichen überlegen mit Ausnahme von Spasmo-Paparid, dessen ausschließlich anticholinergische Wirkung oben schon erwähnt wurde. Allerdings ließen auch Avacan und Dolantin einen wesentlichen Unterschied zwischen krampf- und wehenbeeinflussenden Versuchsmengen vermissen. Als ausgezeichnete Spasmolytika erwiesen sich dagegen Efosin und Oktinum D. Acetylcholin- und $BaCl_2$-Krampf lösten sich auf geringe Mengen beider Mittel, und zwischen krampflösender und wehenhemmender Dosis bestand ein genügend weiter Spielraum.

Um diese Ergebnisse leichter übersehen zu können, und um einen Vergleich mit praktisch gegebenen Größen sinnfälliger zu demonstrieren wurde Tabelle 8 zusammengestellt, aus der die tonusaufhebenden Medikament-Mengen in Teilen der betreffenden Original-Ampullen hervorgehen. In dieser Tabelle wird außerdem der teilweise unterschiedliche Ampulleninhalt, 1 oder 2 ccm, erfaßt. Ein gutes Spasmolytikum müßte also mit größtem Bruchteil Ampulleninhalt beide Arten des Spasmus lösen, während die Wehenhemmung erst durch kleinere Zahlen charakterisiert wäre.

Tabelle 8

Tonusaufhebende Medikamentmengen, angegeben in Teilen der Original-Ampullen				
Medikamente	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Ora	Tok
Typ Opiumalkaloide				
Papaverin	1000	200	200	200
Eupaverin	1110	200	200	200
Morphium	-	-	-	-
Anticholinergika				
Atropin	1000	-	-	-
Buscopan	1800	-	-	-
Antihistaminika				
Antistin	1000	220	200	250
Luvistin	500	1000	670	330
Neo-Bridal	182	330	330	160
Atosil	2000	330	400	200
Systral	120	-	77	100
Kombinationspräparate				
Spasmalgin	870	100	200	77
Papavydrin	5000	400	400	250
Avacan	5000	120	125	200
Dolantin	2500	270	200	250
Efosin	2300	670	333	124
Oktinum D	1100	1100	333	100
Spasmo-Paparid	2000	-	-	-

Die synthetischen Präparate entwickeln im allgemeinen eine stärkere Wirkung als die natürlichen. Einen signifikanten Unterschied zwischen krampflösenden und wehenhemmenden Dosen zeigen nur Efosin und Oktinum D.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse aus den Tabellen 4 bis 7 in übersichtlicher Art. Durch Einbeziehung der Ampulleninhalte zeigen sich die Antihistaminika Antistin, Luvistin, Neo-Bridal, Atosil und die Kombinationspräparate Papavydrin, Dolantin und Spasmo-Paparid wesentlich wirksamer. Einen größeren Unterschied zwischen spasmuslösenden und wehenhemmenden Medikamentdosen ergeben aber nur Efosin und Oktinum D.

Der mehr physiologische Acetylcholin-Spasmus wurde, mit Ausnahme von Luvistin und Neo-Bridal, von geringeren Dosen gelöst als der $BaCl_2$-Krampf. Dagegen war eine solche Übereinstimmung bei der Hemmung der mehr physiologischen Orasthin-Wehen und der mehr künstlichen Tokofinal-Kontraktionen nicht zu sehen. Von den Antihistaminika lösten Luvistin, Neo-Bridal, Atosil, von den Kombinationspräparaten Spasmalgin, Papavydrin, Efosin und Oktinum D die Orasthin-Wehen mit geringeren Medikamentmengen.

Es könnte eingewendet werden, daß die Bewertung der Tabelle 8 relativ sei, da sie nicht den unterschiedlichen Gehalt an Trockensubstanz in den verschiedenen Ampullen berücksichtige. Dazu sei auf Tabelle 9 verwiesen, aus der die Ampulleninhalte in ccm und die in ihnen enthaltenen Trockensubstanzmengen in g ersichtlich sind. Die unterschiedlichen Werte sind wohl durch Löslichkeit, Toxizität und Wirksamkeit der verwandten Substanzen bedingt, und die resultierenden Verdünnungen stellen die vom Hersteller als zweckmäßig befundenen Dosierungen dar. Ein Vergleich ohne Berücksichtigung der Medikament-Konzentrationen wäre deshalb wohl auch gerechtfertigt.

T a b e l l e 9

Ampulleninhalte in ccm und die darin enthaltene Trockensubstanz in g der bei den Versuchen verwandten Medikamente.

Medikamentgruppen	Medikament	ccm	g
Typ Opiumalkaloide	Papaverin	1	o,04
	Eupaverin	1	0,03
	Morphin	1	0,02
Anticholinergika	Atropin	1	0,001
	Buscopan	1	0,004
Antihistaminika	Antistin	2	0,1
	Luvistin	2	0,05
	Neo-Bridal	2	0,05
	Atosil	2	0,05
	Systral	1	0,01
Kombinationspräparate	Spasmalgin	1	0,031
	Papavydrin	2	
	Avacan	1	0,025
	Dolantin	2	0,1
	Efosin	1	0,0125
	Oktinum D	1	0,05
	Spasmo-Paparid	2	0,04

Der Ampulleninhalt der verwandten Medikamente beträgt 1 oder 2 ccm. Der Gehalt an Trockensubstanz ist unterschiedlich, er beträgt bei den meisten Präparaten Zentigrammata.

Der Trockensubstanzgehalt von Papavydrin ist nicht angegeben.

Trotzdem schien es interessant, die tonusaufhebenden Konzentrationen der Ampullen-Substanzen zu vergleichen, um so ein Bild von deren absoluter pharmakologischer Wirksamkeit zu bekommen. In Tabelle 10 sind diese Verdünnungen angegeben, bezogen auf die aus den Tabellen 4 - 7 und 9 ersichtlichen Werte.

Tabelle 10

Tonusaufhebende Verdünnungen von Spasmolytika				
Medikament	Krampfmittel		Wehenmittel	
	ACh	$BaCl_2$	Ora	Tok
Typ Opiumalkaloide				
Papaverin	1 250 000	250 000	250 000	250 000
Eupaverin	1 850 000	300 000	300 000	300 000
Morphin	-	-	-	-
Anticholinergika				
Atropin	50 000 000	-	-	-
Buscopan	22 500 000	-	-	-
Antihistaminika				
Antistin	1 000 000	220 000	200 000	250 000
Luvistin	1 000 000	2 000 000	1 340 000	660 000
Neo-Bridal	364 000	660 000	660 000	320 000
Atosil	4 000 000	660 000	800 000	400 000
Systral	600 000	-	385 000	500 000
Kombinationspräparate				
Spasmalgin	1 435 500	165 000	330 000	127 050
Papavydrin				
Avacan	1 000 000	240 000	250 000	400 000
Dolantin	2 500 000	260 000	200 000	250 000
Efosin	9 200 000	2 680 000	1 332 000	496 000
Oktinum D	1 100 000	1 100 000	330 000	100 000
Spasmo-Paparid	5 000 000	-	-	-

Tabelle 10 zeigt die außerordentlich starke Wirksamkeit der Anticholinergika. Sehr starke lytische Eigenschaften entwickelt auch Luvistin. Bei den Kombinationspräparaten fiel Efosin durch Wirkung

in geringsten Verdünnungen auf, während Oktinum D die bestabgestimmte Krampf- und Wehenwirkung hatte.

Aus Tabelle 10 ist auch ersichtlich, daß Atropinum sulfuricum doppelt so wirksam ist wie die Trockensubstanz von Buscopan.

So wichtig auch das Ansprechen des Uterusspräparates auf geringe Konzentrationen der Mittel war, so schien es doch noch wesentlicher, das Verhältnis zwischen Krampf- und Wehenwirksamkeit zu bestimmen, um Angaben über die erwünschte elektive Krampflösung zu bekommen. Dieses Verhältnis dürfte für die Brauchbarkeit eines Spasmolytikums in der Geburtshilfe bestimmend sein. Die toxischen Konzentrationen der meisten Mittel liegen nämlich so hoch, daß in praxi eine Verabfolgung der Medikamente in größeren Mengen möglich ist.

Aus Abbildung 1 gehen die spasmolytischen Eigenschaften der verschiedenen Medikamente gegenüber Krampf- und Wehenmitteln im Verhältnis hervor. Da die Wirkung der meisten Präparate gegen den Acetylcholinkrampf am ausgeprägtesten war, wurden diese Werte gleich 100 % gesetzt, und die Wirkung gegen den $BaCl_2$-Krampf, sowie die gegen Orasthin- und Tokofinal-Wehen prozentual dazu berechnet. In der Abbildung geben die gestreiften Kolumnen unterhalb der "Null-Linie" die Wirksamkeit gegenüber dem $BaCl_2$-Krampf an, oberhalb dieser Linie zeigen die weißen Kolumnen die Hemmung der Orasthin-Wehen, die schwarzen die Hemmung der durch Tokofinal erzeugten an. Die Bezugsgröße, d. h. die Wirkung der Präparate gegen den Acetylcholin-Krampf, wurde durch gestrichelte Linien oberhalb und unterhalb der "Null-Linie" markiert. Die anticholinergischen Mittel und Spasmo-Paparid durften wegen ihrer spezifischen Wirkung weggelassen werden, ebenso Morphin wegen der fehlenden Funktion.

Bevor aus der Abbildung 1 Schlüsse auf die Wirksamkeit der Präparate gezogen werden, sei nochmals bemerkt, daß die in den Columnen ausgedrückte Wirksamkeit auf die zur Lösung des Acetylcholin-Krampfes benötigten Medikamentmengen bezogen ist und nichts über die wirklich benötigten Dosen aussagt.

Die Mittel vom Typ Opiumalkaloide, Papaverin und Eupaverin, zeigten eine allgemeine und vollkommen ausgeglichene tonussenkende Wirkung. Sie ließen aber eine elektive Krampfhemmung vermissen und die Werte der Acetylcholin-Spasmolyse wurden beim $BaCl_2$-Krampf und der Wehenhemmung nicht erreicht.

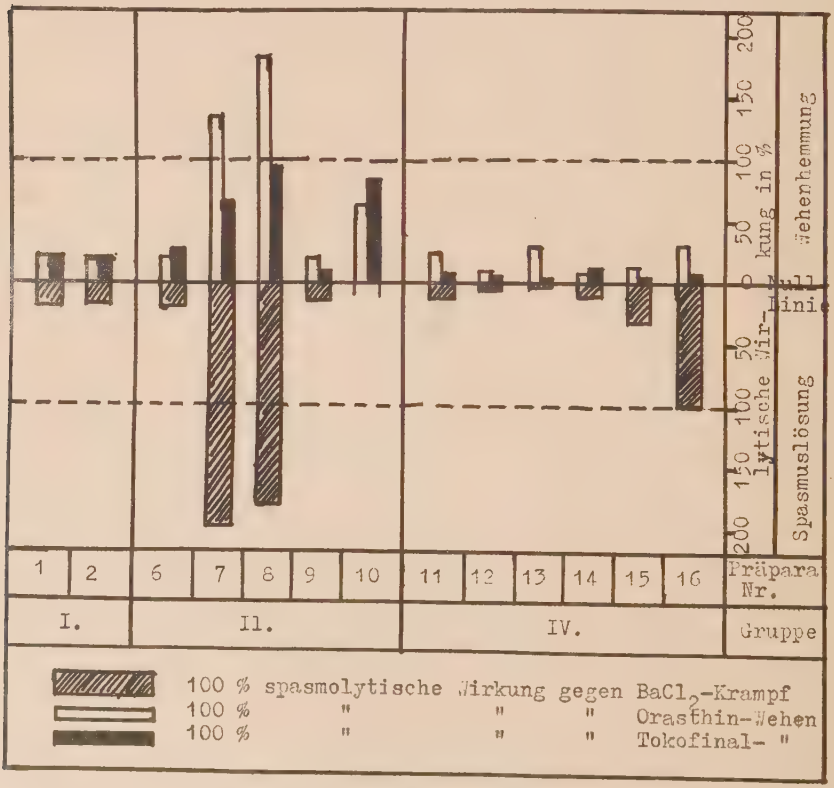
Ein viel weniger gleichmäßiges Bild boten die Antihistaminika. Am meisten stimmten Antistin und Atosil wirkungsmäßig überein und kamen der Opiumalkaloidwirkung mit dem Unterschiede nahe, daß Antistin

die Tokofinalwehen, Atosil dagegen die Orasthinwehen stärker hemmte. Luvistin fiel durch starke allgemein lytische Eigenschaften auf: gegen den $BaCl_2$-Krampf zeigte sich eine 100 % stärkere, gegen Orasthin-Wehen eine etwa 35 % stärkere Wirksamkeit wie gegen den Acetylcholin-Krampf. Ähnlich stark wirkte auch Neo-Bridal, $BaCl_2$-Krampf und Orasthin-Wehen wurden 81 % stärker als der Acetylcholin-Krampf beeinflußt Bei Systral fiel wieder die fehlende Lösung des $BaCl_2$-Krampfes auf.

Von den Kombinationspräparaten erfüllten die oben gestellte Forderung nur Dolantin, Efosin und Oktinum D, eine elektive Spasmolyse kann aber nur von den letzten beiden Präparaten annähernd behauptet werden.

A b b i l d u n g 1

Wirkungen von Spasmolytika bei Orasthin- und Tokofinalwehen und bei $BaCl_2$-Krampf im Verhältnis zu derjenigen bei Acetylcholin-Krampf.



Gruppe I Anticholinergika Gruppe 2 Antihistaminika
Gruppe III Kombinationspräparate
(Erklärung der Präparate s. umseitig)

Präparat 1 = Papaverin
Präparat 2 = Eupaverin
Präparat 6 = Antistin
Präparat 7 = Luvistin
Präparat 8 = Neo-Bridal
Präparat 9 = Atosil
Präparat 10 = Systral
Präparat 11 = Spasmalgin
Präparat 12 = Papavydrin
Präparat 13 = Avacan
Präparat 14 = Dolantin
Präparat 15 = Efosin
Präparat 16 = Oktinum D

Besonders günstig erschien die Wirkung von Oktinum D, bei dem gleich gute Spasmolyse des Acetylcholin- und des $BaCl_2$-Krampfes bei geringster Wehenhemmung beobachtet wurde.

Abbildung 1 zeigt auch ganz deutlich, daß die Bezeichnung "Kombinationspräparat" für die untersuchten Medikamente rein qualitativ zu verstehen ist. Die quantitative Wirkung ist nicht nur bei den hier untersuchten 4 Medikament-Gruppen, sondern sogar - mit Ausnahme der Mittel vom Typ Opiumalkaloide - bei jedem einzelnen Medikament verschieden. Da; qualitativ gesehen, Antihistaminika und Kombinationspräparate weitgehend gleiche Spasmolyse bewirken, ist es sogar unmöglich, ein unbekanntes Medikament mit den hier geschilderten Versuchen in eine der beiden Gruppen einzuordnen.

Aus den Versuchsreihen ging hervor, daß elektive Spasmolyse ohne Beeinträchtigung der Wehentätigkeit keines der untersuchten Präparate zeigte, mit Ausnahme der Anticholinergika, denen aber die muskulotrope Wirkung fehlte. Als gute Spasmolytika für die Geburtshilfe wurden deshalb Medikamente angesprochen, die bei maximaler Lösung, sowohl des muskulären als auch des neurogenen Spasmus, nur geringe Wehenhemmung zeigten.

Es erwies sich, daß die medikamentöse Beeinflussung des neurogenen Spasmus besonders leicht gelang, denn die meisten Präparate lösten ihn mit geringsten Substanzmengen. Nur die Antihistaminika Luvistin und Neo-Bridal beseitigten den muskulären Spasmus besser.

Interessant war, daß kleine Dosen von Spasmolytika additive Wirkung zeigten, eine Eigenschaft, die bei den Krampf- und Wehenmitteln vermißt wurde.

Eine conditio sine qua non für die Wirkung war die Verabreichung der Spasmolytika nach der von Wehenmitteln. Es ist auch in der Geburtshilfe bekannt, daß Spasmolytika vor Wehenmitteln verabreicht die Uteruskontraktionen nicht zu beeinflussen vermögen (B u r g e r (9)).

Vergleicht man die Versuchsergebnisse mit den Trockensubstanzmengen der benutzten Ampullen, dann ergibt sich, daß diese keinen Einfluß auf Art und Größe der Wirkung hatten. Auch schien sich der Befund von M e i e r und B e i n (4) zu bestätigen, nach dem "keine Gesetzmässigkeit durch Veränderung der Dosiswirkungskurve, welche direkt mit

der Spezifität der Wirkung in Zusammenhang steht", beobachtet werden konnte. Die Dosiswirkungskurven verhielten sich dagegen formal weitgehend ähnlich bei unterschiedlicher Struktur der Mittel.

Wenn es auch möglich war, an Hand der Versuche eine gewisse Charakterisierung der Mittel vorzunehmen, so dürften die Ergebnisse nicht alle Verhältnisse der Praxis berücksichtigen. Die klinische Prüfung ist vor allem deshalb zu fordern, um genaue Anhaltspunkte für anaesthetische, analgetische und sedative Wirkungen zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Am exstirpierten Rattenunterauspräparat wurden durch Acetylcholinchlorid und Bariumchlorid Krämpfe, und durch Orasthin und Tokofinal wehenartige Kontraktionen hervorgerufen. Diese Zustandsformen wurden durch Gaben verschiedener spasmolytisch wirksamer Substanzen beseitigt.

Für die Versuche waren die Uterushörner trächtiger Ratten ungeeignet. Präparate von virginellen und schon trächtig gewesenen Tieren zeigten dagegen gute und gleichsinnige Ergebnisse. Für die Versuche wurden aber nur Uterushörner virgineller Ratten benutzt.

Ein gutes Spasmolytikum sollte sowohl den Acetylcholinkrampf als auch den Bariumchlorid-Spasmus mit Medikamentmengen beseitigen, die möglichst weit unter denen der Wehenhemmung lagen.

Diese Forderung wurde von den Mitteln des Typ Opiumalkaloide, Papaverin und Eupaverin, nicht erfüllt. Morphin zeigte überhaupt keine Reaktion.

Die Anticholinergika Atropin und Buscopan lösten nur den Acetylcholinkrampf.

Die Antihistaminika Antistin, Luvistin, Neo-Bridal, Atosil und Systral zeigten sehr starke lytische Eigenschaften. Die wehenaufhebende Wirkung war teilweise stärker als die krampflösende.

Als Kombinationspräparate mit neuro- und myotroper, z. T. auch Antihistaminwirkung wurden geprüft: Spasmalgin, Papavydrin, Avacan, Dolantin, Efosin, Oktinum D und Spasmo-Paparid. Eine Potenzierung der Effekte von spezifischen Spasmolytika, deren Wirkungen in den Kombinationspräparaten beschrieben werden, konnte nicht festgestellt werden. Allgemein waren die synthetischen Präparate den natürlichen etwas überlegen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen krampflösender

und wehenhemmender Dosis konnte aber nur von Efosin und Oktinum D gesehen werden. Spasmo-Paparid entwickelte nur anticholinergische Eigenschaften.

Muskelrelaxantien vom Curaretyp hatten keine Wirkung auf das exstirpierte Organpräparat.

Novocain beeinflußte Krampf- und Wehentätigkeit des Uterushornes nicht, während sie von Äther nur nach sehr großen Dosen für kurze Zeit lytisch beeinflußt wurden.

Elektive Krampflösung, bzw. Wehenhemmung, wurde bei keinem Medikament gesehen. Lediglich die Anticholinergika zeigten ausschließliche Lösung des Acetylcholinkrampfes.

Kleine Dosen von Spasmolytika zeigten eine additive Wirkung.

Die Wirkungen der Trockensubstanzmengen der verschiedenen Spasmolytika ergaben nicht den gleichen Effekt. Die Dosiswirkungskurven verhielten sich dagegen formal weitgehend ähnlich bei unterschiedlicher Struktur der Mittel.

Wieweit obige tierexperimentelle Ergebnisse auf menschliche Verhältnisse anwendbar sind, müßte durch klinische Prüfungen geklärt werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. B u r g e r für die freundliche Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Herrn Professor D u b r a u s z k y und Herrn Dr. S c h ö m i g danke ich verbindlichst für die wertvollen Ratschläge bei Abfassung dieser Arbeit.

6. Literaturverzeichnis

1 Kehrer, E.	Arch. Gynäk. 81, 161 (1907)
2 Kehrer, E.	Arch. Gynäk. 81, 181 (1907)
3 Magnus, R.	Pflügers Arch.f.Physiol. 102, 123 (1904)
4 Meier, R. u. H. J. Bein	Bioch. et Biophys. acta 4, 144 (1950)
5 Nordmeyer	Arch. Gynäk. 180, 48 (1951)
6 Schaltenbrand, G.	Bewußtsein und Persönlichkeit, Vortrag gehalten in Würzburg am 19.1.55
7 Slocker, C, y J. R.	Del sol.Acta Ginecol.(Madrid) 4, 35 (1953)
8 Ther, L.	Pharmakologische Methoden, Wissenschaftliche Verlagsbuchhandlung Stuttgart 1949
9 Burger, K.	Lehrbuch der Geburtshilfe. Springer-Verlag 1950

Die unten angeführten Firmen stellten in dankenswerter Weise Druckschriften und Versuchsmengen ihrer Präparate zur Verfügung:

Asta Werke AG., Brackwede/Westf., Bielefelderstr. 83
Farbenfabrik Bayer, Leverkusen
C. F. Boehringer & Söhne, GmbH., Mannheim
C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein
Christian Brunnengräber, Lübeck
Deutsche Hoffmann - La Roche AG., Grenzach/Baden
Ciba Aktiengesellschaft Wehr/Baden
Frankfurter Arzneimittelwerk, Frankfurt/Main, Friedberger Anlage 4
Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main-Hoechst
E. Merck, Darmstadt
Nordmark-Werke, G.m.b.H., Werk Uetersen/Holstein.

L e b e n s l a u f

Geboren am 26. Juli 1928 in Zwickau als Sohn des Apothekenbesitzers und Diplom-Chemikers W. V. Ernst B o d e r und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Voges, verbrachte ich, Wilhelm Hans-Christian B o d e r , meine Jugendzeit im Elternhaus.

1938 Aufnahme in die Oberschule Meerane, deren Besuch - unterbrochen durch Wehrdienst von 1943 - 45 - ich mit dem Abitur 1946 abschließen konnte.

Nach Lehrzeit, vor allem in der väterlichen Apotheke, bestand ich 1947 die pharmazeutische Vorprüfung.

Von 1949 bis 1954 studierte ich Medizin an der Universität Würzburg und erhielt am 13. April 1955 die vorläufige Bestallung als Arzt vom Bayerischen Staatsministerium des Innern.

Anschließend war ich als Pflichtassistent in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg und im Kreiskrankenhaus Öhringen tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans-Christian Boder.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG OSLOFFSTRASSE 3